

阿莫西林和克拉霉素的铋剂四联方案作为初次根除 幽门螺杆菌治疗的 1 年随访结果

郭 涛, 王 强, 吴 晰, 李晓青, 李 玥,
费贵军, 舒慧君, 李景南, 钱家鸣

中国医学科学院 北京协和医学院 北京协和医院消化内科, 北京 100730

通信作者: 钱家鸣 电话: 010-69155010, 电子邮件: qianjiaming1957@126.com

摘要: **目的** 评估含阿莫西林和克拉霉素的铋剂四联方案作为初次根除幽门螺杆菌 (Hp) 治疗的疗效、复发情况及安全性。**方法** 以 2015 年 12 月至 2017 年 6 月在北京协和医院门诊经¹³C 或¹⁴C-尿素呼气试验证实的 102 例 Hp 感染者为研究对象, 给予铋剂四联方案 (艾司奥美拉唑镁 20 mg + 枸橼酸铋钾 220 mg + 阿莫西林 1000 mg + 克拉霉素 500 mg, 每日 2 次, 疗程 14 d) 作为初次 Hp 根除治疗。治疗结束后 4 周、8 周、6 个月和 12 个月分别复查¹³C 或¹⁴C-尿素呼气试验以评估根除疗效和复发情况, 同时对根除治疗前有消化不良相关症状患者评估其症状缓解情况。在整个治疗和随访期间记录药物相关不良反应以评估安全性。**结果** 102 例患者中, 1 例因皮肤过敏反应停药, 101 例按方案完成治疗, 其中 65 例患者根除治疗前存在消化不良相关症状。Hp 根除治疗结束后 4 周按意向原则 (ITT) 数据分析的根除率为 88.2%, 按符合方案 (PP) 数据分析的根除率为 89.1%; 根除治疗后 8 周的复发率为 2.4%, 根除治疗后 6 个月和 12 个月的复发率均为 0, 根除治疗后 1 年的总体复发率为 2.4%。根除治疗结束后 4 周、8 周、6 个月和 12 个月的症状缓解率分别为 81.5%、75.4%、71.2% 和 70.2%。101 例患者中有 11 例 (10.9%) 患者服药过程中发生轻度不良反应, 停药后症状自行逐渐消失。**结论** 含阿莫西林和克拉霉素的铋剂四联方案在临床实践中具有较高的 Hp 根除率, 1 年复发率 <3%, 安全性高, 可推荐作为 Hp 初次根除治疗的标准方案。

关键词: 幽门螺杆菌; 铋剂四联方案; 阿莫西林; 克拉霉素; 复发

中图分类号: R573 文献标志码: A 文章编号: 1000-503X(2019)01-0075-05

DOI: 10.3881/j.issn.1000-503X.11025

Amoxicillin-Clarithromycin-Containing Bismuth Quadruple Therapy for Primary Eradication of *Helicobacter pylori*

GUO Tao, WANG Qiang, WU Xi, LI Xiaoqing, LI Yue,
FEI Guijun, SHU Huijun, LI Jingnan, QIAN Jiaming

Department of Gastroenterology, PUMC Hospital, CAMS and PUMC, Beijing 100730, China

Corresponding author: QIAN Jiaming Tel: 010-69155010, E-mail: qianjiaming1957@126.com

ABSTRACT: Objective To evaluate the efficacy and safety of amoxicillin-clarithromycin-containing bismuth quadruple regimen as a primary therapy for *Helicobacter pylori* (Hp) eradication. **Methods** A total of 102 Hp-infected outpatients diagnosed by ¹³C-or ¹⁴C-urea breath test from December 2015 to June 2017 were enrolled and received 14-day bismuth quadruple therapy (esomeprazole 20 mg bid, bismuth potassium citrate 220 mg bid, amoxicillin 1000 mg bid, and clarithromycin 500 mg bid for 14 days). Hp status was assessed by ¹³C-or ¹⁴C-urea breath test 4 weeks, 8 weeks, 6 months, and 12 months after the treatment. The primary outcome was Hp eradication rate, which was analyzed by intention-to-treat (ITT) and per-protocol (PP) analyses. The sec-

ond outcomes were Hp infection recurrence, symptomatic benefit from Hp eradication, and safety. **Results** A total of 101 patients, of which 65 patients had dyspeptic symptoms before eradication, completed the study. Hp eradication rates by ITT analysis and by PP analysis were 88.2% and 89.1%, respectively. Only in two of 84 patients, who were followed for 8 weeks after eradication, Hp became positive. No Hp recurrence happened at the 6-month and 12-month follow-up and the annual recurrence rate was 2.4%. The symptomatic relief rates at the 4-week, 8-week, 6-month and 12-month follow-up were 81.5%, 75.4%, 71.2%, and 70.2% respectively. Eleven of 101 patients had mild and similar side-effects, which were well tolerated. **Conclusion** Amoxicillin-clarithromycin-containing bismuth quadruple regimen can be used as the standard therapy for Hp eradication.

Key words: *Helicobacter pylori*; bismuth quadruple therapy; amoxicillin; clarithromycin; recurrence

Acta Acad Med Sin, 2019, 41(1):75-79

目前认为,几乎所有幽门螺杆菌 (*Helicobacter pylori*, Hp) 感染者在组织学上均存在慢性活动性炎症,一旦感染,不经治疗难以治愈^[1]。现已证实, Hp 感染是慢性非萎缩性胃炎→慢性萎缩性胃炎→肠上皮化生→异型增生→胃癌这一演变过程的始动因素^[2-3]。第5次全国 Hp 感染处理共识认为, Hp 感染是预防胃癌最重要的可控危险因素^[4]。我国目前仍是 Hp 感染的高发地区,总体 Hp 感染率为 49.5%~56.2%,不同地区的 Hp 感染率存在较大差异^[5]。Hp 再感染率是 Hp 防治中的重要指标,但是目前有关 Hp 感染根除治疗后长期随访观察的研究为数不多。

Hp 抗菌药物耐药是影响根除率最主要的原因,如果 Hp 对使用的抗菌药物敏感,标准三联疗法(质子泵抑制剂+2种抗菌药物)的根除率可达到约 90%。如果对两种抗菌药物中的一种耐药,则根除率可降至 50%~60%;如果对两种抗生素存在双重耐药,则根除率仅有约 10%^[6-7]。近年由于抗菌药物耐药率的逐年上升导致传统标准三联方案的根除率不断下降。2004 年以前中国标准三联疗法的根除率为 88.5%,2005~2009 年下降至 77.7%,2010~2013 年进一步降至 71.1%,低于 80%的可接受水平^[5,8],说明标准三联疗法在中国大部分地区已不再适合作为初次 Hp 根除方案。铋剂具有不耐药、短期应用安全性高以及国内获得方便等优势,且研究证实在抗菌药物高耐药率情况下,三联疗法中加入铋剂可以提高根除率,特别是对 Hp 耐药菌株能额外增加 30%~40%的根除率^[6,9]。因此,第5次全国 Hp 感染处理共识推荐了 7 种经验性铋剂四联方案^[4,10]。其中含阿莫西林和克拉霉素的铋剂四联方案在临床初次根除 Hp 实践中最为广泛应用。本研究评估了含阿莫西林和克拉霉素的铋剂四联方案作为初次 Hp 根除治疗的根除率、安全性及 1 年内复发情况,以期为今后的临床应用提供

参考。

对象和方法

对象 以 2015 年 12 月至 2017 年 6 月在北京协和医院门诊经¹³C-或¹⁴C-尿素呼气试验(深圳中核海得威生物科技有限公司)证实为 Hp 感染的 18~70 岁患者作为研究对象。Hp 感染诊断方法:¹³C-尿素呼气试验(≥ 4)或¹⁴C-尿素呼气试验(≥ 100)阳性者可判断为 Hp 感染,检测试剂采用深圳海得威公司的试剂。排除标准:活动性消化性溃疡,活动性消化道出血,既往接受过 Hp 根除治疗,有胃手术史,孕妇,哺乳期妇女,患有胃恶性肿瘤或其他严重系统性疾病,过去 4 周内使用过抗生素、铋剂或其他可能对 Hp 产生影响作用的药物(包括中药或益生菌),过去 2 周内使用过抑酸药,既往反复或长期使用过大环内酯类抗生素,或对试验方案中任何一种药物过敏。本研究经北京协和医院伦理委员会批准,所有患者均签署知情同意书并愿意接受 Hp 根除治疗和定期随访。

治疗方案 本研究为单中心、临床随诊观察研究。患者入选后予以四联方案作为初次 Hp 根除治疗,具体为:艾司奥美拉唑镁肠溶片(阿斯利康制药有限公司)20 mg、枸橼酸铋钾(丽珠集团丽珠制药厂)220 mg、阿莫西林胶囊(昆明贝克诺顿制药有限公司)1000 mg、克拉霉素(上海雅培制药有限公司)500 mg,均为每日 2 次;其中,艾司奥美拉唑镁餐前 1 h 服用,枸橼酸铋钾餐前 0.5 h 服用,阿莫西林和克拉霉素餐后 0.5 h 服用;疗程 14 d。

Hp 根除及复发情况评估 所有患者在治疗结束后 4 周、8 周、6 个月和 12 个月分别复查¹³C-或¹⁴C-尿素呼气试验,¹³C-尿素呼气试验(< 4)或¹⁴C 尿素呼气试验(< 100)检测结果阴性为成功根除 Hp,如检测

结果阳性则不再对此患者进行随访观察。随访观察期间避免使用抗生素、抑酸药和其他可能对Hp产生影响的药物（包括中药或益生菌）。

临床症状缓解情况评估 根除治疗结束后4周、8周、6个月和12个月进行随访时，对根除治疗前有消化不良相关症状患者评价其症状缓解情况。主要临床症状包括：上腹胀、早饱、嗝气、恶心、呕吐及上腹痛等上消化道不适症状。将其缓解程度分为完全缓解、部分缓解及无改善3级，以完全缓解+部分缓解判断为有效缓解。

安全性评估 在所有患者服药及随访期间，根据患者的不良反应评估治疗的安全性。不良反应依据对日常生活的影响分为3个等级：（1）轻度：对日常生活无影响；（2）中度：对日常生活有一定影响；（3）重度：明显影响日常生活。

结 果

一般情况 共有102例患者入选，其中，男42例，女60例，年龄20~69岁。37例患者临床无明显症状；65例患者存在消化不良相关症状，其中，上腹胀、早饱54例，嗝气39例，恶心、呕吐17例，上腹痛23例。45例患者接受了胃镜检查，结果提示慢性胃炎。

Hp根除和复发情况 102例患者中，1例因服药后出现皮肤过敏反应而停药退出研究；101例治疗结束后4周接受随访，其中90例根除成功；治疗结束后8周共计84例患者（6例失访）接受随访，其中2例患者复发；治疗结束后6个月共计73例患者（9例失访）接受随访，所有随访患者均无复发；治疗结束后12个月共计61例患者（12例失访）接受随访，所有随访患者均无复发。Hp根除治疗结束后4周按意向原则（intention-to-treat, ITT）数据分析的根除率为88.2%（90/102），按符合方案（per-protocol, PP）数据分析的根除率为89.1%（90/101）；根除治疗后8周的复发率为2.4%（2/84），根除治疗后6个月和12个月的复发率均为0，根除治疗后1年的总体复发率为2.4%。

临床症状缓解情况 存在消化不良相关症状的65例患者中，根除治疗结束后4周的Hp根除率为89.2%（58/65），临床症状有效缓解率为81.5%（53/65）；根除治疗结束后8周、6个月和12个月的有效缓解率分别为75.4%（43/57）、71.2%（37/52）和70.2%（33/47）；没有患者出现临床症状加重。

安全性评估 服药期间，102例患者中有1例因出现皮肤过敏反应而停药，101例坚持服药14d，其中11例（10.9%）服药过程中发生轻度不良反应，包括：皮疹1例，腹泻6例，恶心、纳差6例及口苦8例；无患者出现中度或重度不良反应。随访期间，发生轻度不良反应的11例患者停药后症状逐渐自行消失，所有患者未再出现新的药物相关不良反应。

讨 论

Hp耐药是全球面临的重要难题，中国的Hp耐药形势更为严峻。目前我国推荐用于根除治疗的6种抗菌药物中，克拉霉素（耐药率20%~40%）、甲硝唑（40%~70%）和左氧氟沙星（20%~40%）已有较高的耐药率，而阿莫西林（0~5%）、四环素（0~5%）和呋喃唑酮（0~3%）的耐药率尚较低^[6,11]。最近研究表明，我国甲硝唑、克拉霉素、左氧氟沙星和莫西沙星的耐药率分别高达78.2%、22.1%、19.2%和17.2%；而阿莫西林和四环素的耐药率较低，分别为3.4%和1.9%，未发现呋喃唑酮耐药菌株^[5,12]。尽管四环素和呋喃唑酮的耐药率较低，但其临床获得存在一定难度；根据国内外共识意见，含左氧氟沙星的方案通常不作为初次治疗的选择^[4,13]；甲硝唑耐药率相对最高，如提高其使用剂量以克服耐药性问题则会增加药物潜在不良反应发生的风险；故上述药物的使用在临床上受到了一定程度的限制。相对而言，阿莫西林和克拉霉素在临床实践中均容易获得；阿莫西林的耐药率又相对较低；体外实验证实克拉霉素具有快速杀菌活性，是抗Hp最为有效的药物^[14-15]；因此含阿莫西林和克拉霉素的铋剂四联方案是第5次全国Hp感染处理共识推荐的7种铋剂四联方案中最常使用的经验性选择。本研究结果显示，该铋剂四联方案按ITT分析根除率约为88.2%，与国内其他相关研究报道结果相近^[14,16]。根据2007年Graham提出的疗效分级系统，属于C级可接受范畴（ITT分析根除率85%~89%）^[6]。此方案最关键的问题在于克拉霉素的耐药率相对较高。目前认为克拉霉素的抗Hp作用呈现“全或无”的特点，即不耐药具有完全的抗菌作用，但一旦耐药就完全失去抗菌作用^[6]。因此，患者是否对克拉霉素耐药对于此四联根除方案治疗的成败具有重要的影响作用。由于本研究入选患者未进行相关抗菌药物耐药检测，为此本研究特别设计了在患者入组筛选时需排除既往反复或长期使用过大环内酯类抗生

素的患者,以保证获得较高的根除率,最终结果也令人满意。因此,在不能进行细菌耐药性检测时,询问患者既往抗菌药物的使用史对临床医生治疗方案的选择具有重要的指导意义。

Hp 感染复发者中包括再感染和复燃。再感染是指 Hp 已经被成功根除后再次感染了新的菌株;复燃指的是前一次根除治疗后原始 Hp 菌株并未真正被根除,而只是被药物暂时抑制了活力或者隐藏在组织深处,导致检测呈假阴性结果,经过一段时间后重新繁殖生长并被再次检测出。由于受限于菌株收集和实验检测等因素,一般有关 Hp 感染复发的报道并未严格区分再感染和复燃。目前鉴别两者的方法有两种:(1)根据菌株基因异质性的特点,利用现代 DNA 指纹图谱技术判断根除治疗前后的菌株是否为同一种。对照根治前和复发后的 DNA 指纹图谱,若前后结果相同,则为复燃,不同则认为是再感染。(2)由于 DNA 指纹技术证实 1 年内 Hp 感染复发患者的 Hp 大多与原始菌株同源,故临床上通常将根治成功 1 年内的复发称为复燃,根除成功 1 年后的复发称为再感染,尽管这种方法不太精确,但却简单实用^[17-18]。本研究结果表明,含阿莫西林和克拉霉素的铋剂四联 Hp 根除方案的 1 年复发率为 2.4%,与国内其他相关报道相近^[5,17]。由于 2 例患者复发的时间均在根除治疗后 8 周,故临床判断为复燃而非再感染。

Hp 感染复燃的主要影响因素是根除方案的局限性导致了初始根除治疗不成功。有研究显示,初始治疗的根除率与复燃率呈明显的相关性,根除率越高则复燃率越低,如初始根除率 >90% 则复燃发生的可能性就很小^[19]。而 Hp 再感染取决于环境因素、人群易感性、家庭聚集性等多种因素的影响,在经济收入少、社会地位低、卫生条件差的人群中, Hp 再感染的风险相对更高。根据相关研究报道, Hp 年再感染率总体波动在 0~10%,但不同国家或不同地区的年再感染率存在差异^[17,20-21]。一般而言,发展中国家的 Hp 再感染率要高于发达国家。来自我国不同地区的研究数据表明,我国目前的 Hp 复发率 <3%/年,多数为复燃,真正的再感染率约为 0.83%~1.96%/年^[5,17]。

此外,本研究发现,存在消化不良相关症状患者的临床症状缓解率在 Hp 根除治疗结束后 4 周相对最高(约 81%),1 年内缓解率随时间延长稍有下降并趋于稳定(约 70%)。可能的解释原因如下:(1) Hp 感染导致的消化不良在根除 Hp 后临床症状可获得持续缓解,而非 Hp 感染相关消化不良(功能性消化不

良)在根除 Hp 后可能不缓解或获得暂时性缓解,随时间延长可能出现症状的反复;(2)本研究存在一定的失访率,根除治疗前无临床症状患者较有临床症状患者的失访率更高,故推测根除治疗后部分症状持续缓解的患者可能会出现失访,因此导致随时间延长而临床症状缓解率下降。此外,从安全性的角度分析,该铋剂四联方案中约有 10.9% 的患者出现了程度较轻的不良反应,主要表现为恶心、口苦及腹泻,均在停药后缓解消失。

由于本研究为单中心、小样本的观察性研究,未进行相关抗菌药物耐药检测,且随访时间也相对较短,故其结果具有一定的局限性。鉴于我国人口众多, Hp 感染率较高,而根除治疗后复燃或再感染的相关情况尚未完全明确,今后尚需对 Hp 根除治疗后是否复燃或再感染进行更加长期而深入的研究,便于指导根除方案选择以提高根除率,尽可能寻找再感染的高危因素,并予以去除。

总之,尽管克拉霉素具有一定的耐药率,但含阿莫西林和克拉霉素的铋剂四联方案在临床实践中仍具有较高的 Hp 根除率,1 年复发率 <3%,且安全性高,依从性好,仍可推荐作为 Hp 初次根除治疗的标准方案,特别是针对既往未曾反复或长期使用过大环内酯类抗生素的患者。

参 考 文 献

- [1] Sugano K, Tack J, Kuipers EJ, et al. Kyoto global consensus report on *Helicobacter pylori* gastritis [J]. *Gut*, 2015, 64(9):1353-1367. DOI:10.1136/gutjnl-2015-309252.
- [2] Correa P. Human gastric carcinogenesis: a multistep and multifactorial process-first American cancer society award lecture on cancer epidemiology and prevention [J]. *Cancer Res*, 1992, 52(24):6735-6740.
- [3] Graham DY. *Helicobacter pylori* update: gastric cancer, reliable therapy, and possible benefits [J]. *Gastroenterology*, 2015, 148(4):719-731. DOI:10.1053/j.gastro.2015.01.040.
- [4] 中华医学会消化病学分会幽门螺杆菌和消化性溃疡学组,全国幽门螺杆菌研究协作组. 第五次全国幽门螺杆菌感染处理共识报告[J]. *中华内科杂志*, 2017, 56(7):532-545. DOI:10.3760/cma.j.issn.0578-1426.2017.07.014.
- [5] 谢川,吕农华. 中国幽门螺杆菌感染的现状[J]. *疾病监测*, 2018, 33(4):272-275. DOI:10.3784/j.issn.1003-9961.2018.04.004.

- [6] 刘文忠. 努力提高幽门螺杆菌根除率(一)[J]. 胃肠病学, 2016, 21(8):450-454. DOI:10.3969/j.issn.1008-7125.2016.08.002.
- [7] Graham DY, Dore MP. *Helicobacter pylori* therapy: a paradigm shift [J]. Expert Rev Anti Infect Ther, 2016, 14(6):577-585. DOI:10.1080/14787210.2016.1178065.
- [8] Wang B, Lv ZF, Wang YH, et al. Standard triple therapy for *Helicobacter pylori* infection in China: a Meta-analysis [J]. World J Gastroenterol, 2014, 20(40):14973-14985. DOI:10.3748/wjg.v20.i40.14973.
- [9] Dore MP, Lu H, Graham DY. Role of bismuth in improving *Helicobacter pylori* eradication with triple therapy [J]. Gut, 2016, 65(5):870-878. DOI:10.1136/gutjnl-2015-311019.
- [10] 刘文忠, 吕农华. 借鉴国际共识, 探讨适合我国国情的幽门螺杆菌感染处理共识[J]. 中华消化杂志, 2017, 37(3):145-147. DOI:10.3760/cma.j.issn.0254-1432.2017.03.001.
- [11] Bai P, Zhou LY, Xiao XM, et al. Susceptibility of *Helicobacter pylori* to antibiotics in Chinese patients [J]. J Dig Dis, 2015, 16(8):464-470. DOI:10.1111/1751-2980.12271.
- [12] Liu DS, Wang YH, Zeng ZR, et al. Primary antibiotic resistance of *Helicobacter pylori* in Chinese patients: a multiregion prospective 7-year study [J]. Clin Microbiol Infect, 2018, 24(7):780.e5-780.e8. DOI:10.1016/j.cmi.2017.11.010.
- [13] Malfertheiner P, Megraud F, O'Morain CA, et al. Management of *Helicobacter pylori* infection-the Maastricht V/Flourance consensus report [J]. Gut, 2017, 66(1):6-30. DOI:10.1136/gutjnl-2016-312288.
- [14] 徐小青, 孙钦娟, 廖静贤, 等. 含铋剂和克拉霉素的四联根除方案在幽门螺杆菌一线治疗中的作用[J]. 胃肠病学, 2012, 17(1):5-9. DOI:10.3969/j.issn.1008-7125.2012.01.002.
- [15] Cheng A, Sheng WH, Liou JM, et al. Comparative *in vitro* antimicrobial susceptibility and synergistic activity of antimicrobial combinations against *Helicobacter pylori* isolates in Taiwan [J]. J Microbiol Immunol Infect, 2015, 48(1):72-79. DOI:10.1016/j.jmii.2012.08.021.
- [16] Zhang W, Chen Q, Liang X, et al. Bismuth, lansoprazole, amoxicillin and metronidazole or clarithromycin as first-line *Helicobacter pylori* therapy [J]. Gut, 2015, 64(11):1715-1720. DOI:10.1136/gutjnl-2015-309900.
- [17] 于春艳, 刘改芳, 李梦宇. 幽门螺杆菌再感染率及其影响因素[J]. 临床荟萃, 2017, 32(7):637-640. DOI:10.3969/j.issn.1004-583X.2017.07.023.
- [18] Raymond J, Thiberge JM, Dauga C. Diagnosis of *Helicobacter pylori* recurrence: relapse or reinfection? Usefulness of molecular tools [J]. Scand J Gastroenterol, 2016, 51(6):672-678. DOI:10.3109/00365521.2015.1132338.
- [19] Bell GD, Powell KU. *Helicobacter pylori* reinfection after apparent eradication--the Ipswich experience [J]. Scand J Gastroenterol, 1996, 31(Suppl 215):96-104.
- [20] Take S, Mizuno M, Ishiki k, et al. Reinfection rate of *Helicobacter pylori* after eradication treatment: a long-term prospective study in Japan [J]. J Gastroenterol, 2012, 47(6):641-646. DOI:10.1007/s00535-012-0536-9.
- [21] Hu Y, Wan JH, Li XY, et al. Systematic review with Meta-analysis: the global recurrence rate of *Helicobacter pylori* [J]. Aliment Pharmacol Therapeut, 2017, 46(9):773-779. DOI:10.1111/apt.14319.

(收稿日期: 2018-11-20)